Ueber das „Timbo“

(Paullinia pinnata)

ein brasilianisches Fischgift.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

Dr. phil. **Waclaw v. Sobieranski**

aus **Warschau (Polen).**

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

STRASSBURG

Buchdruckerei C. Gœller, Magdalenengasse 20

1890.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent. Prof. Dr. Schmiedeberg.

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

Bekanntlich gehören zu den Mitteln, mit denen man Fische zu fangen im Stande ist, auch gewisse Gifte. In Europa ist diese Art des Fischfanges gegenwärtig wohl allenthalben verboten. Zur Zeit des Mittelalters und auch wohl noch später dienten dazu einheimische Giftpflanzen, am häufigsten wohl Taxus baccata und Cyclamen europeum. Die erste für diesen Zweck verwendete, nach Europa importirte giftige Drogue waren die Kokkelskörner, die Samen von Anamirta Cocculus, die in ihrem Vaterlande Ostindien und Südostasien wohl seit den ältesten Zeiten für diesen Zweck benutzt sein mögen. Doch ist Anamirta Cocculus keineswegs die einzige Pflanze, welche von den Eingeborenen der Tropen als Fischgift benutzt wird.

Ein solches Fischgift, welches in Südamerika sehr viel Verwendung findet, in Europa aber so gut wie unbekannt ist, ist das „Timbo" von den Eingeborenen mit dem Namen „Timbo v. Timbo-sipo" oder in der lingua tupi „curaru apé" bezeichnet. Der wissenschaftliche botanische Name für die Pflanze, von welcher dieses Timbo stammt, ist Paullinia pinnata Lin.

Schon Martius[1]) berichtet über dieselbe Folgendes: „Paulliniæ generatim venenosæ hæc vero omnium maxima deleteria dicitur cortex, folia et fructus scatent materiis narcotica et acri, quæ tractui intestinorum ingestæ tamquam præsens venenum agunt, præsertim in renes et in cerebrum. Ab Aethiopibus (?) inde ve-

[1]) Martius Systema materiæ medicæ vegetabilis brasiliensis. Lipsiæ 1843, p. 73. auch Reise, II. Bd., p. 543.

nenum præparatur, quod lenta attamen secura efficacia vitæ insidias struit. Digna stirps quæ chemica arte indagetur, et tentandum, quid contra hydrophobiam, melancholiam, mentis alienationes, amaurosin valeant. Aconit vices forsan gerit."

Herr Dr. Franz Pfaff, welcher sich in den letzen Jahren im Norden Brasiliens aufhielt und auf seinen Reisen in das Innere des Landes, insbesondere am Rio Negro und einigen seiner Nebenflüsse viel mit den dortigen Eingeborenen in Berührung kam, lernte die Pflanze und deren Verwendung aus eigener Anschauung kennen und hat es nach seiner Rückkehr unternommen, die von ihm in grösserer Menge gesammelte und mitgebrachte Drogue chemisch zu untersuchen. Es ist ihm gelungen, daraus eine eigenartige, giftige Substanz zu isoliren, die er „Timboïn" nennt, und die er mir für die pharmakologische Untersuchung zu überlassen die Güte hatte.

Botanisches.

Die Glieder der Familie der Sapindaceen, welcher die Mutterpflanze des Timbo angehört, bilden zum Theil Bäume, zum Theil Sträucher, oft windend (Lianen), selten fast krautartig[1]). Mehrere Gattungen der Familie der Spindaceen, z. B. Paullinia, zeichnen sich durch einen abnormen, von dem gewöhnlichen Dicotylidonentypus etwas abweichenden Bau des Holzes aus. Die Familie zählt etwa 700 lebende, fast ausschliesslich in den Tropen vorkommende und circa 60 tertiäre Arten. Von der Gattung Paullinia existiren etwa 80 Arten, welche sämmtlich in den tropischen Gegenden

[1]) Die Charakterzüge der Familie Sapindaceen habe ich aus Luerson Med Bot. II. Bd., 1882, S. 711

Amerikas einheimisch sind. Sie stellen meist windende Sträucher, mit grossen, abwechselnden, unpaarig gefiederten Blättern dar. Der Blattstiel ist bei vielen dieser Arten geflügelt, die einzelnen Fieder oft gezähnt. Paullinia pinnata hat nicht geflügelte Stiele und ganzrandige Blattabschnitte. Die kleinen Blüthen[1]) sind traubenförmig geordnet, besitzen fünfdachig gestellte Kelchblätter, 4 Blumenblätter, 8 Staubfäden und ein dreifächeriges, mit dreitheiligem Griffel versehenes Gynoceum. Die Frucht besitzt eine lederartige Kapsel. Paullinia pinnata, nach mündlicher Angabe von Dr. F. Pfaff, wächst in Brasilien, Guyana und Westindien, am liebsten in der Nähe von Flüssen, auf morastigen, oft während mehreren Monaten des Jahres hindurch überschwemmten Gegenden. Wie gewöhnlich bei solchen Pflanzen ist das Wurzelsystem stark entwickelt, die Pflanze treibt ihre nur fingerdicken Wurzelabzweigungen in einer Tiefe von 20 bis 30 cm, unter der Oberfläche 5 bis 10 Meter und mehr, weit. Die Rinde der Wurzeln ist graulich braun und sehr dünn. Paullinia pinnata besitzt selten einen ganz kurzen überirdischen Stamm, am meisten tritt Theilung in viele gleich dicke Zweige schon gleich von der Wurzel ein. Die sich weit windende Aeste sind, wie die Wurzelstücke, im frischen Zustand sehr saftreich und im getrockneten Zustande leicht, porös und zeigen sehr deutlich bie breiten Markstrahlen.

Während Paullinia pinnata als fischtödtendes Mittel Anwendung findet, liefert eine nahe stehende Art P. cupana Kth (P. Sorbilis Mart), die gleichfalls in Süd-Amerika wächst, ein sehr beliebtes Genussmittel. Paullinia sorbilis ist kletternd baumartig und unterscheidet sich von P. pinnata unter anderen durch fast fünfkantige Aeste und kerbig-gesägte Blätter[2]). Die eiförmige Kapsel enthält 1—3 grosse schwarze, fast

[1]) The Pharmaceutical Journal and Transaction, Third Series, Vol. VII. 1876—77. p. 1020.

[2]) Luersen Med. pharm. Bot. II. Bd., Auflage p. 713.

halbkugelige Samen, die im überreifen Zutande geröstet, zerrieben und mit Wasser geknetet und getrocknet, die bekannte Pasta Guaranna[1]) dargestellt, die in ihrer Heimath als wässeriges Infus wie Kaffee und Thee verwendet wird. Das wirksame Princip, das von Martius zuerst isolirt und Guaranin bekannt wurde, zeigte sich bald nach den Untersuchungen von Berthemot und Deschastelus[2]) und Martius[3]) als mit Coffein identisch. Da Stenhouse[4]) in der Guaranna bis 5,02 % Coffein fand, ist somit P. sorbilis die an dieser Substanz reichste aller bis jetzt bekannter coffeinhaltigen Pflanzen.

Es existirt noch ein anderes „Timbo", eine Wurzelrinde, die der brasilianischen Pflanze Conchocarpus Peckolti (?) (Familiæ Rutaceæ) zugeschrieben wird[5]).

Chemisches.

Schon im Jahre 1877 erschien eine Abhandlung von Stanislas Martin[6]), in welcher er angiebt, dass es ihm gelungen sei, aus der Wurzelrinde des Timbo, ein Alkaloid darzustellen, dem er den Namen Timbonin giebt und dessen schwefelsaures Salz krystallisirt. Ausser diesem Alkaloid fand er in der Drogue nur noch: Stärke, Harz, ätherisches Oel, Chlorophyll, Tannin, organische Säure und Spuren von Glucose. Er giebt jedoch weder

[1]) von Bibra, Narkotische Genussmittel. Nürnberg, 1875 p. 107.

[2]) Journ. de Pharm. T. XXVI. S. 516.

[3]) Liebigs Annalen. Bd. 36, S. 93.

[4]) Vergl. Husemann, Pflanzenstoffe. 12. Aufl., II. Bd., S. 1372.

[5]) Pharmaceut. Jahresbericht von Beckurts. 1882, p. 157.

[6]) Bulletin général de thérapeutique. Bd. 92, 1877, p. 264, referirt a) The Pharmaceutical Journal, Thierd Series, Vol. VII., 1876—77, p. 10,20. b) Pharm. Journ. [3] Vol. V., p. 986. c) Husemann, Pflanzenstoffe. 12. Aufl., II. Bd., p. 879.

die genauere Darstellungsmethode des Alkaloids, noch Analysen, noch sonstige chemische oder pharmakologische Eigenschaften an, und es bietet daher diese Arbeit für die vorliegende Untersuchung nichts verwerthbares.

Herr Dr. Pfaff war so freundlich, mir über die Darstellung des Timboïns die folgenden Angaben zu machen:

Die fein gepulverten Wurzeln sowie Stamm und Zweige der Pflanze wurden bei mässiger Temperatur (60° C) mit ca. 60%tigem Alkohol extrahirt. Nachdem der braune alkoholische Auszug colirt und filtrirt war, wurde er zunächst mit basischem Bleiacetat und Ammoniak gefällt, und so von den ihn verunreinigenden Substanzen, wie Pflanzenschleim, Tannin, Kohlenhydraten u. s. w. befreit. Aus dem derart gereinigten Filtrat wurde das überschüssige Blei mittelst schwefelsaurem Natriums entfernt, abermals abfiltrirt, und die sodann mit Schwefelsäure genau neutralisirte Lösung auf dem Wasserbade eingeengt und mit Aether extrahirt. Der mit Alkalien und Wasser gewaschene Aetherauszug wurde sodann eingedunstet, und die dabei zurückbleibende hellgelbe zähe Masse darauf über Schwefelsäure getrocknet. Dieses Product wurde durch Lösen in Chloroform oder Benzol mit darauffolgender partieller Fällung durch Petroläther gereinigt und alsdann in wenig Benzol gelöst und bei Wasserbadtemperatur mit soviel Petroläther versetzt, dass geringe Opalescenz entstand, die bei weiterem Erwärmen der Lösung jedoch wieder vollständig verschwinden muss. Beim Erkalten dieser Lösung scheidet sich alsdann ein festes Produkt ab, das noch wiederholt auf gleiche Art behandelt wird.

Es resultiren schliesslich auf diese Weise kleine weisse Körner, die unter dem Mikroskop den deutlichen Habitus von Krystallen zeigen. Diese Substanz nennt Herr Dr. F. Pfaff *Timboïn*. Dasselbe unterscheidet sich von dem Martin'schen *Timbonin* schon dadurch, dass es stick-

stofffrei ist und also keinesfalls ein Alkaloid sein kann. Dieses krystalisirte Timboïn ist in Wasser, Alkalien und Säuren unlöslich; in Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol leicht löslich. Durch Erhitzen mit Säuren oder Alkalien wird die Substanz zersetzt. Das Umsetztungsprodukt, bei Anwendung der ersteren ist eine in schönen, gelblichen Nadeln krystallisirende Substanz. Dieselbe verhält sich, was jene Löslichkeit anbelangt, sehr ähnlich dem Timboïn, ist jedoch pharmakologisch völlig unwirksam, sodass bei der ferneren Untersuchung nur das Timboïn in Betracht kommt, und dieses Spaltungsprodukt unberücksichtigt bleiben kann.

Pharmakologisches.

Die Versuche über die Wirkung des Timboïns habe ich an Fischen, Fröschen, Kaninchen und Hunden angestellt. Bei Fröschen zeigten sich die ersten Vergiftungserscheinungen, wenn $^1/_2$ mg injicirt worden war, gewöhnlich erst nach 2 bis 3 Stunden. Da das Timboïn sich in Wasser so gut wie gar nicht löst, wurde es in 65 % Alkohol gelöst in den Rückenlymphsack injicirt. Die grösste Flüssigkeitsmenge, welche ich überhaupt injicirte, betrug 0,2 cm. Besondere Controlversuche ergaben, dass solche geringe Mengen 65 % Alkohols durchaus keine Narkose hervorzurufen im Stande waren, sondern nur eine Abschwächung der willkürlichen Bewegungen. Nach ungefähr anderthalb Stunden war diese leichte Alkoholwirkung bereits vergangen. Der späte Eintritt der Wirkung ist aus der langsamen Resorption wohl leicht erklärlich.

Das erste Symptom der Giftwirkung besteht in einer Abstumpfuug der Sensibilität, welcher nach 10—12 Stunden sich allgemeine centrale Lähmung, Aufhebung

der spontanen und reflektorischen Bewegung zugesellte. Nach grösseren Giftdosen traten die Lähmungserscheinungen etwas rascher ein. In den letzten Stadien der Vergiftung sind die Herzschläge sehr verlangsamt, die Diastolen, während deren das Herz durch Blut stark ausgedehnt ist, dauern sehr lange und schliesslich erfolgt Stillstand in Diastole. Durch Applikation von Atropin konnte dieser diastolische Stillstand nicht wieder beseitigt werden.

Die folgenden Versuche werden das Gesagte am besten illustriren.

Versuch I. 6. Februar.

Rana temporaria, Männchen mittelgross, ziemlich lebhaft.

10 h. 58 m. Injection von 0,2 cbcm Timboïn in Alkohol (65 %) gelöst, d. i. **0,002** grm in den Rückenlymphsack.

11 h. 10 m. Sitzt ruhig; auf Druck der Pfoten zuerst Reaktion, dann auf weiteren Druck nicht mehr, also ist wahrscheinlich die Sensibilität herabgesetzt.

12 h. 25 m. Wechselt die Rückenlage schwer in Bauchlage.

2 h. 52 m. Rückenlage wird ertragen, aber nicht lange.

5 h. 50 m. Rückenlage wird ertragen. Sensibilität und Reflexe herabgesetzt. Elektrische Reizung des peripheren Endes des durchgeschnittenen N. ischiadicus ruft ziemlich gute Muskelzuckung hervor, dagegen bringt ein Reiz auf das centrale Ende keine Abwehrbewegungen der anderen Extremität hervor. Demnach ist wahrscheinlich die Querleitung unterbrochen.

Versuch II. 11. Februar.

Rana esculenta, Männchen mittelgross, ziemlich lebhaft.

10 h. 57 m. Injection von 0,05 cbcm Timboïn in 65 % Alkohol gelöst in den Rückenlymphsack, d. h. **0,0005** grm Substanz.

11 h. 30 m. Verhält sich ruhig mit gerade gestellten Vorderextremitäten.

12 h. 30 m. Haltung wird schlaffer. Rückenlage wird nicht ertragen.

2 h. 40 m. Schlaffe Bauchlage, die Hinterextremitäten nicht angezogen. Auf Druck reagirt er nur mit einer einzigen Abwehrbewegung resp. Fluchtbewegung aber auf weiteren Druck keine Reaktion, also ist die Sensibilität wahrscheinlich herabgesetzt.

12. Februar.

11 h. 10 m. Vollkommene Lähmung. Sensibilität und Reflexe erloschen. Elektrische Reizung des Muskels selbst bewirkt deutliche Contraktion bei 200 mm. Rollenabstand des Schlitteninductoriums von Nerven aus est bei 100 mm.

Versuch III. 5. Februar.

Rana temporia, Männchen mittelgross.

9 h. 10 m. Injection von **1 mg** Timboïn gelöst in 0,1 cbcm (60 % Alkohol) in den Rückenlymphsack.

11 h. 0 m. Sitzt ruhig.

12 h. 25 m. Erhebt sich nur schwer aus der Rückenlage.

5 h. 40 m. Schlaffe Bauchlagen. Auf Druck der Pfoten reagirt er nur mit einer einzigen Abwehrbewegung resp. Fluchtbewegung, aber auf weiteren Druck keine Reaction.

6. Februar.

10 h. 15 m. Vollkommene Lähmung. Inductionsstrom am Rücken applicirt ruft keine Reaction hervor. Der Leib aufgetrieben, Herz in Diastole nach directer Application von Atropin auf das Herz macht dasselbe nur ein paar unausgiebige Pulsationen. Das periphere Ende des durchgeschnittenen N. ischiadicus ist noch ziemlich erregbar, dagegen ruft Reizung des centralen Endes der Nerven keine reflectorische Abwehrbewegung des anderen Beines hervor.

Ob überhaupt noch irgend welche Reflexbahnen im Rückenmark wegsam waren, versuchte ich durch die combinirte Vergiftung mit Strychnin festzustellen. Da durch Strychnin bei fast vollkommen gelähmten Fröschen nur ein einmaliger ganz rudimentärer Tetanus auftrat und bei den vollständig gelähmten Fröschen überhaupt nicht, so ist mit Sicherheit zu schliessen, dass diejenige nervösen Bahnen, durch deren Vermittelung Reflexe ausgelöst werden, durch das Timboïn vollkommen leistungsunfähig resp. unerregbar geworden sind.

Versuch IV. 18. Februar.

Combinirte Vergiftung mit Strychnin.

Rana temporaria, Männchen mittelgross.

11 h. 35 m. Injection von **1 mg** Timboïn, in 0,1 cbcm 65 % Alkohol gelöst, in den Rückenlymphsack.

11 h. 55 m. Sitzt ruhig aber sonst normal.

2 h. 0 m. Etwas träger geworden.

2 h. 0 m. Rückenlage wird ertragen. Sensibilität herabgesetzt.

4 h. 45 m. Beinahe vollständige Lähmung. Sensibilität erloschen.

4 h. 50 m. 0,5 cbcm Strychnini nitrici injicirt d. h. **0,00005 g.**

4 h. 55 m. Auf Druck schwache Reaktion. Rückenlage wird nicht ertragen.

5 h. 8 m. Strychnin Tetanus nur rudimentär.

5 h. 25 m. Der Frosch zeigt so gut wie keine Strychninwirkung und bleibt weiterhin völlig gelähmt.

Bei Warmblütern wurde, da, wie schon widerholt erwähnt, das Timboïn in Wasser fast unlöslich ist, dasselbe in Form einer sehr feinen Gummiemulsion mittelst Sonde in den Magen applicirt; wenn man nun schon unter solchen Umständen die zur Resorption gelangten Mengen des Giftes festzustellen nicht im Stande ist, so bietet der Umstand, dass das Gift selbst sehr bald Erbrechen erzeugt, in dieser Hinsicht ein weiteres Hinderniss, welches die pharmakologische Untersuchung bedeutend

erschwert. Der letztgenannte Uebelstand kommt bei Kaninchen, da dieselben nicht erbrechen, nicht in Betracht.

Bei Kaninchen beobachtete man zuerst nach kleineren Dosen (0,05 gm) Abstumpfung der allgemeinen Sensibilität und der Reflexvorgänge, zugleich werden die ersten Grade der Narkose wahrnehmbar. Nach Gaben von 0,1 sieht man zuerst allgemeine Schwäche, dann Abnahme der Sensibilität und der Reflexe, dabei beschleunigte Athmung und etwa nach einer Stunde uncoordinirte Bewegungen eintreten. Gleichgewichtstörung, welche sich durch Schwanken mit dem Kopf äussert, ein Zustand, welcher durch geringe Berührung des Thieres ausgelöst werden kann. Ungefähr eine Stunde später stellten sich deutliche Rollbewegungen, ganz analog denen, die wir bei elektrischer Reizung des Kleinhirns beobachteten[1]). ein. Nach ca. 5 Stunden erfolgt Tod im Koma, bei seltener, unregelmässiger und rein costaler Athmung. Die folgenden Versuche werden im Einzelnen das Gesagte zur Anschauung bringen.

Versuch V. 10. Februar.

Kaninchen, Männchen 1600 grm schwer.

10 h. 10 m. Injection von 0,1 grm Timboïn in Form einer Gummiemulsion mittelst Sonde in den Magen.

11 h. 32 m. Das Thier ist schwach und seine Bewegungen sind schwankend wie in der Narkose, dabei ist die Sensibilität merklich herabgesetzt, die Athmung dagegen etwas beschleunigt. Es liegt meist mit schlaf ausgestreckten Extremitäten auf dem Bauch.

11 h. 44 m. Auf die Seite gelegt treten uncoordinirte, auf Störung des Gleichgewichts beruhende Bewegungen ein; schliesslich nimmt nach einigen ungeschickten Bewegungen das Thier wieder die ursprüngliche Bauchlage ein.

[1]) Hitzig. Untersuchungen über das Gehirn. Berlin 1871, p. 196 u. 261.

11 h. 50 m. Bauchlage, dabei beständiges Schwanken des Kopfes.

11 h. 55 m. Beständiges Schwanken des Kopfes. Sensibilität sehr stark herabgesetzt. Das Schwanken wird durch Berührung ausgelöst. Cornealreflex etwas herabgesetzt.

12 h. 5 m. Klonische Krämpfe von kurzer Dauer und abermals das beschriebene Schwanken.

12 h. 10 m. Athemzüge werden tiefer und seltener.

12 h. 12 m. Klonische Krämpfe von 6 Secunden Dauer, dann tritt wieder Ruhe in Seitenlage ein.

12 h. 14 m. Wieder klonische Krämpfe von sehr kurzer Dauer, dann liegt das Thier ruhig auf der Seite.

12 h 16 m. Rollbewegungen, dabei Sensibilität vollkommen aufgehoben. Athmung wird seltener.

12 h. 28. m. Auf Druck der Pfote antwortet es mit einer einzigen klonischen Zuckung.

12 h. 32 m. Liegt ruhig auf der Seite.

1 h. 20 m. Reflexe etwas erhöht, d. h. auf Druck d. Extremitäten erfolgt eine einzige Zuckung.

2 h. 0 m. Schreiende, krampfhafte Exspirationen.

2 h. 30 m. Dyspnoe steigert sich. Athemzüge werden seltener, beständig krähende Exspirationen.

3 h. 30 m. Harnabgang. Athemzüge werden noch seltener.

3 h. 45 m. Agonie, Tod.

Section ergab nichts besonderes, nur allgemeine Cyanose.

Versuch VI. 6. Februar.

Kaninchen. Weibchen 2250 grm Gewicht.

9 h 55 m. Injection von 0,05 grm Timboïn in Form einer Gummiemulsion mittelst Sonde in den Magen.

11 h. 0 m. Das Thier verhält sich im Ganzen normal, nur ist es ruhiger geworden.

11 h. 35 m. Die Respiration wird frequenter, gegen eine Wand gelehnt, verharrt es ruhig ziemlich

lange Zeit in dieser Position. Die Sensibilität erscheint etwas herabgesetzt.

12 h. 25 m. Legt man es in Bauchlage auf den Rand des Tisches, so dass der Vordertheil des Körpers über denselben herabhängt, so verharrt es in dieser Lage. Beim Laufen werden die hinteren Extremitäten nachgeschleppt. Spontane Bewegungen treten nicht mehr auf.

12 h. 40 m. Die Sensibilität ist wie bisher ein wenig herabgesetzt. Die Athmung frequent.

12 h. 55 m. Das Thier verharrt in dem beschriebenen Zustande, nur dass die Symptome der Lähmung noch stärker ausgeprägt erscheinen.

1 h. 0 m. Tritt Unruhe ein. Das Thier, das mit ausgestreckten hinteren Extremitäten dalag, schiebt sich nach hinten um die richtige Lage anzunehmen und gewinnt dadurch wieder eine normale Lage, dass es mit den Vorderbeinen seinen Körper zurück über die Hinterbeine schiebt.

2 h. 10 m. Wird ruhig sitzend vorgefunden. Die Athmung ist immer noch ein wenig frequent, aber das gesammte Bild zeigt, dass das Befinden des Thieres wieder ein normaleres geworden ist. Im Verlaufe des Nachmittags verschwinden auch die letzten Erscheinungen, und das Thier wird nicht mehr beobachtet.

Versuch VII. 13. Februar.

Kaninchen - Weibchen 2225 grm Gewicht, vor 2 Tagen zum Timboïnversuch benutzt.

9 h. 28 m. Injection von 0,1 grm Timboïn in Form einer Gummiemulsion mittelst Sonde in den Magen.

10 h. 0 m. Respiration beschleunigt. Das Thier schleppt bei Bewegungen die hinteren Extremitäten nach, zeigt aber in der Ruhe keine Veränderung.

10 h. 10 m. Narkose des Kaninchens nimmt zu, gegen

eine Wand gelehnt, bleibt es in dieser Stellung stehen.

10 h. 12. m. Schwanken des Kopfes. Sensibilität nimmt etwas ab.

10 h. 15 m. Es entwickelt sich immer mehr schlaffe Bauchlage des Thieres.

10 h. 20 m. Rollbewegungen.

10 h. 34 m. Seitenlage angenommen. Respiration ist seltener geworden.

11 h. 40 m. Auf kräftigen Druck auf eine hintere Extremität reagirt es mit einer einzelnen Zuckung. Die Reflexe sind vielleicht gesteigert, aber die Sensibilität herabgesetzt. Corneareflex herabgesetzt.

12 h. 0 m. Die Athemzüge werden seltener, 18 in 1 Minute, Puls ebenfalls.

2 h. 45 m. Koma. Sensibilität und Reflexe verschwunden. N. ischiadicus elektrisch gereizt: gute Reaction.

3 h. 5 m. Tod.

Section ergab nichts Besonderes, nur allgemeine Cyanose.

Die Hunde zeigen diese Erscheinungen noch ausgeprägter als Kaninchen. Eine Bestimmung der zur Resorption gelangten Quantitäten ist aus den bereits früher auseinandergesetzten Gründen nicht mit Sicherheit möglich, weil immer Erbrechen eintritt, dennoch entsteht bei kleineren Hunden bei einer Gabe von 2 bis 3 Dcg nach ca. 20 Minuten ein rauschähnlicher Zustand, wie nach Alkohol oder Chloralhydrat, der Gang wird taumelnd. Die Sensibilität ist von den ersten Erscheinungen an herabgesetzt. Später treten auch bei diesen Thieren Rollbewegungen ein. Endlich werden die Athemzüge seltener. Die Pulse unregelmässig, sie sinken auf etwa 48 in der Minute; die Zahl der Athemzüge fällt auf etwa 8, ihr Typus ist rein costal. Der Tod erfolgt durch Respirationsstillstand. Während die

Athmung bereits in hohem Grade darniederliegt oder fast aufgehört hat, ist der Blutdruck bei künstlicher Respiration noch hoch, (bei dem kleineren Hund 180 mm Hg. Druck). Wenn man demnach in diesem Stadium letztere einleitet, so sieht man die narkotischen Wirkungen allmählig verschwinden, während der Hund in Folge mangelhafter Coordination nicht im Stande ist, sich in normaler Weise fortzubewegen, hauptsächlich fällt hier die Lähmung des tractus posterior auf.

Als Beispiel sei folgendes Protokoll angeführt:

Versuch VIII. 6. Februar.

Kleiner Hund, Männchen von 4,3 kg Körpergewicht.

9 h. 20 m. Injection von 0,3 g Timboïn in Form einer Gummiemulsion mittelst Sonde in den Magen.

9 h. 28 m. Ein Theil der injicirten Substanz wird erbrochen.

9 h. 30 m. Er bricht wieder, verschlingt aber das Erbrochene.

9 h. 40 m. Gang taumelnd, wie nach Chloral. Urinentleerung. Fällt nach hinten um.

9 h. 43 m. Erbricht, reagirt nicht auf Anruf.

9 h. 45 m. Ausgesprochene Gleichgewichtsstörung und rauschähnlicher Zustand. Gang wird mehr taumelnd. Sensibilität herabgesetzt.

9 h. 46 m. Liegt auf der Seite und kann nicht aufstehen, beim Versuch sich aufzurichten, fällt er sofort zusammen. Kothabgang.

9 h. 48 m. Sensibilität nimmt merklich ab.

9 h. 50 m. Rollbewegungen von kurzer Dauer, dann sinkt das Thier zusammen, reagirt nicht auf starke äussere Anreize, so dass man ihn alle ungewöhnlichen und widernatürlichen Lagen und Stellungen einnehmen lassen kann. Respirationsfrequenz 39 in einer Minute. Dabei etwas Nausea. Kothabgang. Schläfrigkeit.

9 h. 55 m. Die Athemzüge werden tiefer und seltener, 33 in einer Minute. Sensibilität sehr stark herab-

gesetzt, Puls verlangsamt, 79 in einer Minute, dikrot unregelmässig.

10 h. 0 m. Auf stärksten Druck auf die Pfote reagirt das Thier nicht. Respiration erschwert, costal, Athemzüge 30 in einer Minute, Puls verlangsamt, unregelmässig, 57 in einer Minute.

10 h. 5 m. Athemzüge 21 in einer Minute, vertieft mit Hülfe aller Respirationsmuskel. Puls 48 in einer Minute.

10 h. 10 m. Urinabgang.

10 h. 35 m. Dyspnoe stärker geworden. Tracheotomie für künstliche Athmung; das Thier macht dabei ab und zu seltene, spontane Athemzüge. Die Carotis wird präparirt, um den Blutdruck zu bestimmen. Der Blutdruck beträgt während des ganzen Versuches 180 mm Hg-Druck, derselbe steigt beim spontanen Athmen.

11 h. 55 m. Künstliche Respiration unterbrochen. Das Thier macht spontane, seltene Athemzüge: 12 in einer Minute, liegt aber unbeweglich in tiefster Narkose.

12 h. 8 m. 16 Athemzüge in 1 Minute.

12 h. 25 m. 18 Athemzüge in 1 Minute.

12 h. 40 m. 20 Athemzüge in 1 Minute.

2 h. 50 m. 36 Athemzüge in 1 Minute; dabei während der ganzen Zeit tiefe Narkose, schnappt mit dem Maul, macht Laufbewegungen, hallucinirt offenbar.

6 h. 45 m. Reagirt bei Anruf aber schwach.

7. Februar.

10 h. 0 m. Sensorium frei; der Hund reagirt prompt auf Anruf und wedelt mit dem Schwanze, macht Versuch aufzustehen, fällt aber um; überhaupt verhält er sich wie ein Thier mit vollkommener Lähmung des Rückenmarks. Sensibilität scheint nicht herabgesetzt.

8. Februar. Derselbe Zustand.

Auch an Fischen habe ich einige Versuche angestellt, indem ich das Timboïn, in 50 % Alkohol gelöst, entweder direct in die Bauchhöhle injicirte oder die Lösung in das Wasser goss, welches dem Fisch zum Aufenthalt diente. Durch einen continuirlichen, durch das Wasser getriebenen Luftstrom war für einen genügenden Sauerstoffgehalt desselben gesorgt. Bei beiden Applicationen gingen die Fische in gleicher Weise im Laufe von 6 bis 8 Stunden ohne Krämpfe zu Grunde, nachdem als erste Erscheinung eine Abstumpfung der Reflexe sich gezeigt hatte. Die zu den Versuchen benutzte Fischspecies war die Schleihe (Tinca vulgaris). Die subcutan injicirte Timboïnmenge betrug 0,01 grm, während zur Vergiftung des Wassers demselben auf 6 Liter 0,04 Timboïn in Alkohol gelöst zugesetzt wurde. Die Fische fand man immer am Boden des Gefässes schwimmend, ohne Zeichen der Dyspnoe.

Schlussbemerkungen.

Nachdem wir die Wirkungen des Giftes im einzelnen besprochen haben, entsteht die Frage, welche Stellung ihm im pharmakologischen System anzuweisen ist.

Das Timboïn verursacht functionelle Störungen in verschiedenen Gebieten des Nervensystems ist also ein Nervengift. An Fröschen tritt allmählig Lähmung ein, ohne dass Krämpfe auftraten. Beim Warmblüter erfolgt zuerst Erbrechen und vorübergehende Respirationsbeschleunigungen, welche von centraler Erregung abhängig sind. Bald darauf stellt sich ein rauschähnlicher Zustand ein, an welchen sich klonische Zuckungen und Rollbewegungen anschliessen, die als Folge einer Erregung tieferer, im Kleinhirn und der medulla oblongata liegender Gehirntheile anzusehen sind.

Nachdem dieser Erregungszustand ungefähr zehn Minuten gedauert hat, tritt allmählig Lähmung ein, die durch Uebergreifen auf das Respirationscentrum den Tod herbeiführt. Der Cirkulationsapparat erfährt beim Warmblüter keine wesentliche Schädigung, wie die Blutdruckmessung am Kymographion ergab, daher kann die durch Respirationslähmung drohende Todesgefahr durch künstliche Respiration leicht abgewendet werden. Nachdem nun die spontane Athmung wieder begonnen hatte, hinterblieb eine noch 3 Tage später beobachtete Lähmung des tractus posterior.

Das Timboïn ist also ein unzweifelhaftes Nervengift, welches seinem chemischen Verhalten nach als neutraler, indifirenter, stickstofffreier Körper denjenigen pharmakologischen Agentien einzureihen ist, welche Herr Prof. Dr. Schmiedeberg als Reihe der Toxine zusammengefasst hat. Viele unter den Gliedern der Toxinreihe sind exquisite Krampfgifte, z. B. das Pikrotoxin, Cicutoxin und die Spaltungsprodukte des Digitalins und Digitoxins, das Digitaliresin und Toxiresin. Das Timboïn zeigt am Kaltblüter gar keine krampferregende Wirkung, am Warmblüter ist dieselbe zwar deutlich vorhanden, geht aber bald in Lähmung über.

Sowohl die chemische als auch pharmakologische Untersuchung des Timbos ist im Institut für experimentelle Pharmakologie der Universität Strassburg i. E. ausgeführt worden.

Zum Schluss sei es mir noch gestattet, Herrn Prof. Dr. Schmiedeberg für das Interesse, das er obiger Arbeit geschenkt hat, meinen besten Dank zu sagen.